



TITLE:

In vivo and ex vivo cetuximab sensitivity assay using three-dimensional primary culture system to stratify KRAS mutant colorectal cancer( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Tashiro, Takahiro

---

CITATION:

Tashiro, Takahiro. In vivo and ex vivo cetuximab sensitivity assay using three-dimensional primary culture system to stratify KRAS mutant colorectal cancer. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21260>

RIGHT:

Citation: Tashiro T, Okuyama H, Endo H, Kawada K, Ashida Y, Ohue M, et al. (2017) In vivo and ex vivo cetuximab sensitivity assay using three- dimensional primary culture system to stratify KRAS mutant colorectal cancer. PLoS ONE 12(3): e0174151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174151>; Copyright: © 2017 Tashiro et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	多代 尚広
論文題目	In vivo and ex vivo cetuximab sensitivity assay using three-dimensional primary culture system to stratify KRAS mutant colorectal cancer （3次元初代培養を用いた in vivo、ex vivo セツキシマブ感受性試験は KRAS 変異大腸癌を層別化する）		
（論文内容の要旨）			
＜背景、目的＞			
KRAS 変異大腸癌は一般的に抗 EGFR 抗体であるセツキシマブに抵抗性であるが、KRAS 変異大腸癌間のセツキシマブ感受性の違いについてはあまりわかっていない。癌細胞初代培養法は一般的な癌細胞株に比べ患者癌組織の形質を保持することが近年報告されている。癌細胞初代培養法である CTOS（Cancer Tissue-Originated Spheroid）法は細胞間接着を維持することでアノイクスを回避し効率よく癌細胞を調製することができる(Kondo J, et al.2011.PNAS)。そこで大腸癌由来 CTOS を用いて in vivo 及び ex vivo セツキシマブ感受性試験を行い、ex vivo 試験が in vivo の感受性の違いを反映するかどうかについて検討した。			
＜方法＞			
10 例の大腸癌由来 CTOS（KRAS 野生型 3 例、変異型 7 例）を用いて in vivo、ex vivo セツキシマブ感受性試験を行った。In vivo 試験では CTOS 由来マウス皮下腫瘍モデルを用いて検討し、ex vivo 試験では EGF 刺激条件下でのシグナル・アッセイで検討した。			
＜結果＞			
10 例の CTOS を用いた in vivo 感受性試験では、各々の CTOS は異なる感受性を示した。セツキシマブ投与により腫瘍が治療開始時より縮小する regression group（2 例）、治療開始時より腫瘍は増大するがコントロール群と比べると増殖が抑制される partially responsive group(6 例)、増殖が抑制されない resistant group（2 例）の 3 群に分類された。Regression group の 2 例はいずれも KRAS 野生型であった。一方 KRAS 変異型の CTOS は全て治療開始時に比べ腫瘍が増大した。この結果は KRAS 変異大腸癌がセツキシマブに抵抗性であることに一致するものの、7 例の KRAS 変異型 CTOS は多様な感受性を示しており、5 例は partially responsive group、2 例は resistant group であった。			
次に 10 例の CTOS を用いた ex vivo 試験では、EGF 刺激を行うシグナル・アッセイにて resistant group では ERK のリン酸化が減少しなかったが、その他の CTOS では ERK のリン酸化が減少した。すなわち ex vivo 試験は in vivo 試験の感受性の違いを反映しており、KRAS 変異型 CTOS はセツキシマブ感受性の異なる 2 群に区別された。			
Partially responsive group の KRAS 変異型 CTOS ではセツキシマブの効果が			

あるため、他剤と併用することで治療効果を増強できるのではないかと仮説をたてた。KRAS 変異型 CTOS の C45 を用いて <i>ex vivo</i> 試験で 71 薬剤のスクリーニングを行ったところ、MEK 阻害剤 (トラメチニブ) がセツキシマブと併用効果があることを見出した。そこで KRAS 変異型の partially responsive group 2 例と resistant group 2 例を用いて検討したところ、トラメチニブとセツキシマブの併用療法は partially responsive group で併用効果があり、resistant group ではなかった。 ＜結論＞ CTOS 法を用いた <i>ex vivo</i> 試験は <i>in vivo</i> 試験の感受性の違いを反映し、KRAS 変異大腸癌をセツキシマブ感受性の異なる 2 群に区別した。CTOS 法を用いた <i>in vivo</i> 、 <i>ex vivo</i> 感受性試験は薬剤感受性の多様性を区別するのに有用であった。  (論文審査の結果の要旨)  KRAS 変異大腸癌は抗 EGFR 抗体のセツキシマブに抵抗性であるが、その感受性の違いについてはよくわかっていない。申請者らは大腸癌初代培養 CTOS (Cancer Tissue-Originated Spheroid) を用いて感受性試験を行い、KRAS 変異大腸癌の感受性の違いについて検討することを本研究の目的とした。  <i>In vivo</i> 試験で KRAS 変異型 CTOS はコントロール群と比べると腫瘍の増殖が抑制される partially responsive group と増殖が抑制されない resistant group の 2 群に区別された。 <i>Ex vivo</i> 試験で partially responsive group は ERK のリン酸化が減少し、resistant group は減少せず 2 群は区別された。71 薬剤のスクリーニングから選択された MEK 阻害剤 (トラメチニブ) とセツキシマブの併用療法は partially responsive group では併用効果があったが、resistant group ではなかった。  以上の研究は KRAS 変異大腸癌のセツキシマブ感受性の解明に貢献し、KRAS 変異大腸癌の新規治療の確立に寄与するところが多い。  したがって、本論文は博士( 医学 )の学位論文として価値あるものと認める。  なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 4 月 11 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものであ
--

